

WPI ACC NO: 2003-762909/

XRAM Acc No: C2003-209500

**Process for preparing rebamipide**

Patent Assignee: DONG WHA PHARM IND CO LTD (DONG-N)

Inventor: HONG H S; JUNG Y H; KANG S Y; KWON O J; LIM J G; OH Y S

1 patents, 1 countries

**Patent Family**

Patent			Application			
Number	Kind	Date	Number	Kind	Date	Update
KR 2003050412	A	20030625	KR 200180842	A	20011218	200372 B

Priority Applications (no., kind, date): KR 200180842 A 20011218

**Patent Details**

Number	Kind	Lan	Pg	Dwg	Filing Notes
KR 2003050412	A	K0	1	10	

**Alerting Abstract KR A**

NOVELTY - A process for preparing rebamipide is provided, thereby simplifying the preparing process of rebamipide and improving the preparation yield of rebamipide.

DESCRIPTION - A process for preparing rebamipide of the formula(1) comprises the steps of: reacting 4-(bromomethyl)-1,2-dihydro-2-quinolinone of formula(2) with diethyl 2-[(4-chlorobenzoyl)amino]malonate of formula(3) to prepare a compound of formula(4); and reacting the compound of formula(4) under basic conditions, wherein R is alkyl having the carbon number of 1 to 6, wherein the diethyl 2-[(4-chlorobenzoyl)amino]malonate of formula(3) is prepared by reacting diethyl 2-aminomalonate hydrochloride with 4-chlorobenzoyl derivative of formula(6); and R is alkyl having the carbon number of 1 to 6 and X is OH or halogen atom.

?

# (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>  
C07D 215/227

(11) 공개번호  
(43) 공개일자  
특2003-0050412  
2003년06월25일

(21) 출원번호  
(22) 출원일자  
10-2001-0080842  
2001년12월18일

(71) 출원인  
동화약품공업주식회사  
서울 중구 순화동 5번지

(72) 발명자  
정용호  
경기도안양시동안구호계동샘마을아파트301동204호  
오윤석  
경기도안양시동안구호계2동895한마음아파트103동504호

임재경  
경기도안양시만안구안양7동198-66유창빌라3동202호

권오진  
경기도수원시권선구호매실동377LG-삼익아파트103동1306호

강소연  
경기도수원시장안구화서동184-141번지

홍현수  
경기도안산시부곡동678-3번지B03호

(74) 대리인  
허상훈

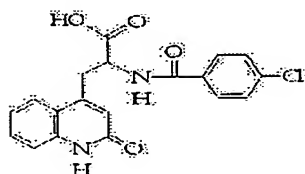
심사청구 : 없음

## (54) 레바미피드의 제조방법

### 요약

본 발명은 레바미피드의 제조방법에 관한 것으로서, 4-(브로모메틸)-1,2-디히드로-2-퀴놀리논과 디에틸 2-[(4-클로로벤조일)아미노]말로네이트를 반응시켜 생성된 반응중간체를 염기성 화합물로 처리하여 다음 화학식 1로 표시되는 레바미피드를 합성하는 방법으로서, 종래 방법이 수행하는 아미노기 보호반응 및 탈보호반응을 생략할 수 있고, 또한 반응중간체를 염기성 화합물로 처리하여 가수분해 반응과 탈탄산반응을 한 번의 공정으로 수행하는 등 전체적인 반응공정이 단순화되면서도 제조수율도 크게 향상된 효과를 가지는 레바미피드의 개선된 제조방법에 관한 것이다.

### [화학식 1]



색인어

레바미피드

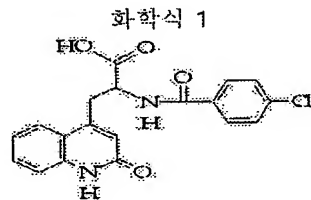
명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

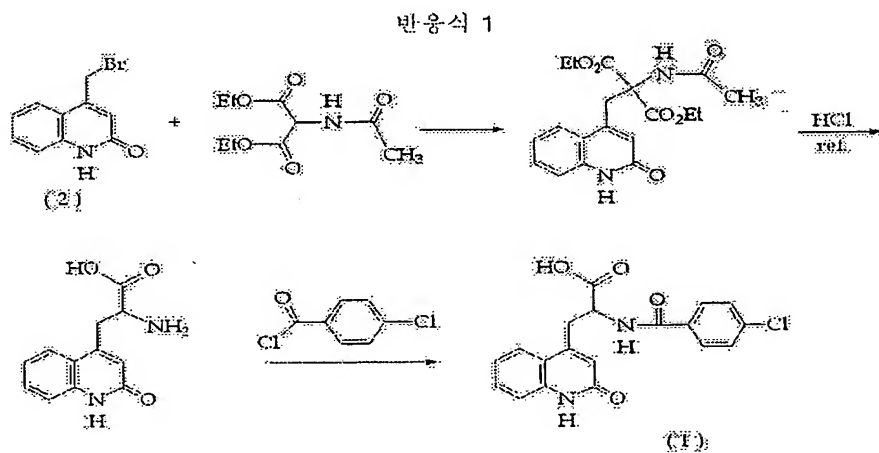
발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 레바미피드의 제조방법에 관한 것으로서, 4-(브로모메틸)-1,2-디히드로-2-퀴놀린과 디에틸 2-[(4-클로로벤조일)아미노]말로네이트를 반응시켜 생성된 반응중간체를 염기성 화합물로 처리하여 다음 화학식 1로 표시되는 레바미피드를 합성하는 방법으로서, 종래 방법이 수행하는 아미노기 보호반응 및 탈보호반응을 생략할 수 있고, 또한 반응중간체를 염기성 화합물로 처리하여 가수분해 반응과 탈탄산반응을 한 번의 공정으로 수행하는 등 전체적인 반응공정이 단순화되면서도 제조수율도 크게 향상된 효과를 가지는 레바미피드의 개선된 제조방법에 관한 것이다.



상기 화학식 1로 표시되는 레바미피드(Rebamipide)는 소화성�양 치료제로 사용되고 있고, 또 이의 제조방법이 여러 문헌에 공지되어 있다[한국특허 제38562호 및 *Chem. Pharm. Bull.*, **33(9)**, 3775~3786(1985)].

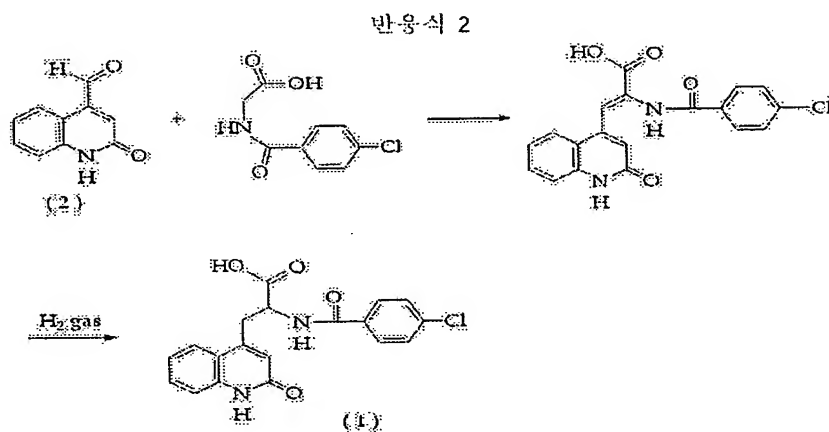
상기 공지 문헌에 기재된 레바미피드의 제조방법을 간략히 요약하면 다음 반응식 1 및 반응식 2로 나타낼 수 있다.



상기 반응식 1에 의하면, 먼저 상기 화학식 2로 표시되는 브로모화합물과 아미노기가 아세틸기로 보호된 디에틸 아세트아미도말로네이트를 반응시킨 후, 얻어진 반응중간체를 20% 염산 수용액에서 환류시킨 다음, 4-클로로벤조일클로

라이드와 반응시켜 최종적으로 레바미피드를 합성하고 있다. 그러나, 상기 반응식 1에 따른 방법은 4-클로로벤조일 클로라이드와 반응하는 최종 단계의 수율이 49% [Chem. Pharm. Bull. 33(9) 3775~3786 (1985); 한국특허 제385 62호에는 레바미피드에 대한 수율 언급이 없음] 밖에 되지 않는 큰 단점을 가지고 있다.

또다른 공지 제조방법은 다음 반응식 2로 나타낼 수 있다.



상기 반응식 2에 따른 제조방법에서는 가압하에서 수소가스 환원반응을 수행하므로 대량생산에 적용하기에는 부적절한 반응공정이라 판단된다.

#### 발명이 이루고자 하는 기술적 과제

이에, 본 발명자들은 보다 간편하고 간단한 공정으로 레바미피드의 대량생산에 적합한 합성방법을 개발하고자 연구 노력하였다. 그 결과, 선행기술로서 상기 반응식 1에 따른 제조방법이 화학식 2로 표시되는 4-(브로모메틸)-1,2-디히드로-2-퀴놀리논과 반응하는 아민화합물로서 아미노기가 아세틸기로 보호된 디에틸 아세트아미도말로네이트를 사용함으로써 아민기의 보호 및 탈보호 공정을 별도로 수행하여야 하고 이로인해 공정이 복잡하고 제조수율을 현저하게 감소시키는 결과를 나타내는데 반하여, 본 발명에서는 상기 화학식 2로 표시되는 화합물과 반응하는 아민화합물로서 디에틸 2-[(4-클로로벤조일)아미노]말로네이트를 선택 사용함으로써 별도의 아민기의 보호반응 또는 탈보호 공정을 생략할 수 있어 공정을 단순화함은 물론 레바미피드의 제조수율을 크게 향상시킬 수 있음을 알게됨으로써 본 발명을 완성하게 되었다.

따라서, 본 발명은 소화성제양 치료에 유용한 화학식 1로 표시되는 레바미피드를 공지방법에 비교하여 간편하면서 단축된 간단한 공정으로도 높은 수율로 제조할 수 있는 새로운 경제적인 제조방법을 제공하는데 그 목적이 있다.

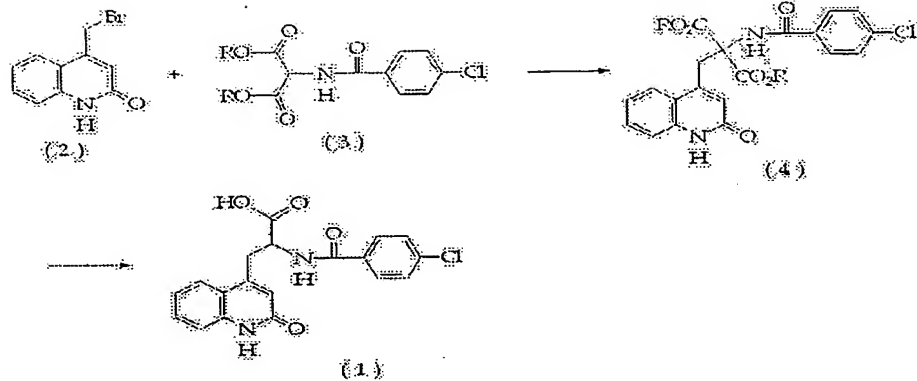
#### 발명의 구성 및 작용

본 발명에 따른 제조방법은 다음 반응식 3에 나타낸 바와 같이,

다음 화학식 2로 표시되는 4-(브로모메틸)-1,2-디히드로-2-퀴놀리논과 다음 화학식 3으로 표시되는 디에틸 2-[(4-클로로벤조일)아미노]말로네이트를 반응시켜 다음 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조한 후에,

상기 화학식 4로 표시되는 화합물을 염기성 조건에서 반응시켜 다음 화학식 1로 표시되는 레바미피드를 제조한다.

반응식 3



상기 반응식 3에서: R은 탄소수 1 내지 6의 알킬기를 나타낸다.

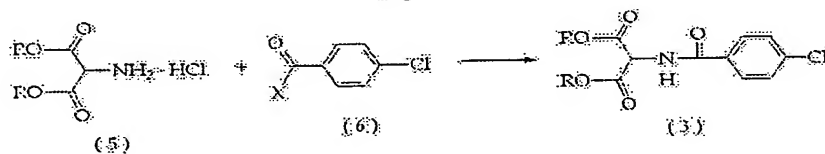
본 발명에 따른 제조방법으로서 상기 반응식 3에 의하면, 먼저 상기 화학식 2로 표시되는 화합물과 상기 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시키면 92% 이상의 수율로 상기 화학식 4로 표시되는 화합물이 제조된다. 이때 반응온도는 실온 내지 용매환류온도 범위를 유지하도록 한다. 반응용매로는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올과 같은 저급 알코올류, 테트라히드로퓨란, 1,4-디옥산과 같은 에테르류, 디메틸포름아미드, 디메틸설폭시드와 같은 극성 용매 또는 이들 용매의 혼합용매를 사용할 수 있다.

그런다음, 합성된 상기 화학식 4로 표시되는 화합물을 염기성 화합물과 반응시켜 본 발명이 목적하는 상기 화학식 1로 표시되는 레바미피드를 87% 이상의 수율로 합성할 수 있다. 이때 반응온도는 실온 내지 용매환류온도 범위를 유지하는 것이 바람직하다. 반응용매로는 물을 비롯하여 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 과 같은 저급 알코올류, 테트라히드로퓨란, 1,4-디옥산과 같은 에테르류, 디메틸포름아미드, 디메틸설폭시드와 같은 극성 용매 또는 이들 용매의 혼합용매를 사용할 수 있다. 그리고, 상기 반응조건을 염기성 조건으로 조절하기 위해 수산화나트륨, 수산화칼륨, 소디움아미드, 수소화나트륨, 소디움메톡사이드, 소디움에톡사이드를 포함한 무기계열의 염기성 화합물과 그 외 통상적인 염기성 화합물을 사용할 수 있다. 이때 바람직한 염기성 화합물의 사용량은 상기 화학식 4로 표시되는 화합물에 대하여 2 내지 5 당량 범위이다. 상기 화학식 4로 표시되는 화합물로부터 최종 목적화합물인 레바미피드를 제조하는데 있어, 가수분해반응 또는 탈탄산반응이 선행기술에서는 산성조건으로 수행되는데 반하여 본 발명에서는 염기성 조건을 유지하여 가수분해반응 및 탈탄산반응을 한 공정으로 수행한다는 점에 또다른 특징이 있다. ....

또한, 상기 반응식 3에서는 본 발명의 제조방법을 2단계로 분류하여 표기하고 있지만, 반응 중간체로 합성되는 상기 화학식 4로 표시되는 화합물은 별도의 분리 정제공정을 수행하지 않고 반응용액에 염기성 화합물을 첨가하여 곧바로 레바미피드를 합성할 수 있으며, 이는 레바미피드 합성을 위한 대량생산방법으로서 특히 유용하다.

한편, 본 발명에 따른 제조방법에서 반응물질로 사용하는 상기 화합식 3으로 표시되는 디에틸 2-[(4-클로로벤조일)아미노]말로네이트는 다음 반응식 4에 따른 방법으로 합성하여 사용하였다.

반응식 4



상기 반응식 4에서: R은 탄소수 1 내지 6의 알킬기를 나타내고, X는 OH 또는 할로젠원자를 나타낸다.

상기 반응식 4에 의하면, 상기 화학식 5로 표시되는 디에틸 2-아미노말로네이트 염산염과 상기 화학식 6으로 표시되는 4-클로로벤조일 유도체를 반응시켜 4-클로로벤조일기가 바로 치환되어 있어 별도의 아미노기 보호 및 탈보호반응이 필요없는 상기 화학식 3으로 표시되는 화합물을 거의 정량적으로 얻는다. 상기 반응은 산 수용체 존재하에 수행

하는 바, 산 수용체로는 트리에틸아민, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데-7-엔, N-메틸모르포린, N-메틸피페리딘, 피리딘 등을 사용함이 바람직하며, 2 내지 4 당량 사용하는 것이 바람직하다. 그리고, 반응용매로는 디클로로메탄, 클로로포름, 아세토니트릴, 디메틸포름아미드 등이 바람직하다.

또한, 상기 화학식 6으로 표시되는 화합물로서는 비교적 활성이 강한 4-클로로벤조일 할라이드(X=할로젠원자) 대신에 보다 안정한 4-클로로벤조산(X=OH)을 사용하여 한 반응조에서 활성에스테르화물을 만들어 사용할 수도 있다. 이때 활성에스테르화물은 1-히드록시벤조트리아졸, 2-히드록시피리딘, 디시클로헥실카르보디이미드(DCC)와 같은 촉합제를 이용하거나 에틸클로로포르메이트와 같은 저급알킬할로포르메이트를 이용하는 통상적으로 사용할 수 있는 카르복실산의 모든 활성 에스테르화물을 의미한다.

이상에서 설명한 본 발명의 제조방법을 수행하게 되면, 상기 화학식 2로 표시되는 화합물로부터 목적하는 상기 화학식 1로 표시되는 레바미피드를 합성하는 전체 반응수율은 80% 이상으로서, 현재까지 발표된 어떠한 제조방법과 비교하여서도 현저하게 우수한 수율을 나타낸다는 것을 확인할 수 있다. 이는 본 발명의 제조방법이 상기 화학식 2로 표시되는 브로모화합물과의 반응물로서 선택 사용하고 있는 상기 화학식 3으로 표시되는 화합물의 아미노기가 보호반응 및 탈보호반응없이 직접 반응에 참가할 수 있고, 또한 상기 화학식 4로 표시되는 화합물로부터 목적하는 레바미피드를 제조하는 반응을 염기성 조건으로 조절함으로써 가능해진 것이다.

상기한 바와 같은 본 발명의 제조방법은 다음의 실시예에 의거하여 더욱 상세히 설명하는 바, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

#### 실시예 1 :

##### 디에틸 2-[(4-클로로벤조일)아미노]말로네이트 (화학식 3 화합물)의 제조

디클로로메탄 100 ml에 디에틸 2-아미노말로네이트 염산염 17.4 g과 4-클로로벤조일클로라이드 10 ml를 넣고 교반하면서 10 ℃ 이하에서 트리에틸아민 24.0 ml를 천천히 적가한 후 그 온도에서 1 시간동안 더 교반하였다. 반응이 완결되면 5% 소듐바이카보네이트 수용액과 물로 차례로 세척한 후 디클로로메탄층을 무수황산마그네슘으로 건조한 다음 감압농축하였다. 잔류액을 에틸아세테이트와 n-헥산으로 결정화하여 목적화합물을 침상의 백색 고체로 23.33 g 얻었다. (수율 95.0%)

m.p. 85 ℃; m/e 314(parent ion);  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  1.29~1.32(m, 6H), 4.23~4.36(m, 4H), 5.29~5.30(m, 1H), 7.40~7.43(m, 2H), 7.76~7.78(m, 2H)

#### 실시예 2 :

##### 디에틸 2-[(4-클로로벤조일)아미노]말로네이트 (화학식 3 화합물)의 제조

디클로로메탄 70 ml에 4-클로로벤조산 10 g을 넣고 냉각하여 10 ℃ 이하에서 트리에틸아민 10.7 ml와 에틸클로로포르메이트 6.4 ml를 가한 다음 그 온도에서 20 분간 교반하였다. 반응혼합물에 트리에틸아민 9.8 ml와 디에틸 2-아미노말로네이트 염산염 13.52 g을 가하고 10 ℃ 이하에서 1 시간 동안 교반한 다음 가열하여 30 ℃에서 1 시간동안 교반하였다. 반응이 완결되면 5% 소듐바이카보네이트 수용액과 물로 차례로 세척한 후 디클로로메탄층을 무수황산마그네슘으로 건조한 다음 감압농축하였다. 잔류액을 에틸아세테이트와 n-헥산으로 결정화하여 목적화합물을 침상의 백색 고체로 18.93 g 얻었다. (수율 94.5%)

#### 실시예 3 :

##### 디에틸 2-[(4-클로로벤조일)아미노]-2-[(2-옥소-1,2-디히드로-4-퀴놀리닐)메틸]말로네이트 (화학식 4 화합물)의 제조

에탄올 200 ml에 디에틸 2-[(4-클로로벤조일)아미노]말로네이트 14.5 g을 넣고 냉각하여 10 ℃ 이하에서 소듐에톡사이드 3 g을 분할첨가한 다음 실온에서 1 시간동안 교반하였다. 그 온도를 유지하면서 반응혼합물에 4-(브로모메틸)-1,2-디히드로-2-퀴놀린은 10 g을 가한 후 온도를 서서히 올려 4 시간동안 환류교반하였다. 반응이 끝나면 용매를 감압증류로 제거한 다음 에탄올과 물에서 결정화하여 목적화합물을 백색고체로 18.22 g 얻었다. (수율 92.1%)

m.p. 214 ℃; m/e 471(parent ion);  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  1.12~1.16(m, 6H), 3.79(s, 2H), 4.14~4.16(m, 4H), 6.17(s, 1H), 6.98(m, 1H), 7.25(m, 1H), 7.39~7.54(m, 4H), 7.65~7.67(m, 2H)

실시예 4 :

2-[(4-클로로벤조일)아미노]-3-(2-옥소-1,2-디히드로-4-퀴놀리닐)프로피온산 (화학식 1의 화합물)의 제조

에탄올 50 ml에 디에틸 2-[(4-클로로벤조일)아미노]-2-[(2-옥소-1,2-디히드로-4-퀴놀리닐)메틸] 말로네이트 10 g 과 1N 수산화나트륨 수용액 64 ml을 넣고 가열하여 55 ℃ 내지 65 ℃에서 3 시간동안 교반한 다음 10 ℃ 이하로 냉각하여 진한 염산을 사용하여 pH 1 로 조정하였다. 석출된 고체를 여과한 후 메탄올과 물로써 정제하여 목적화합물 레바미피드를 백색 고체로 6.91 g 얻었다. (수율 87.8%)

m.p. 290 ℃(dec.); m/e 371(parent ion); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.18~3.24(m, 1H), 3.46~3.49(m, 1H), 4.71(m, 1H), 6.43(s, 1H), 7.21~7.25(m, 1H), 7.29~7.31(m, 1H), 7.48~7.55(m, 3H), 7.80~7.84(m, 3H), 8.89(d, 1H, J=8.04Hz), 11.65(brs, 1H).

실시예 5 :

2-[(4-클로로벤조일)아미노]-3-(2-옥소-1,2-디히드로-4-퀴놀리닐)프로피온산 (화학식 1의 화합물)의 제조

에탄올 200 ml에 디에틸 2-[(4-클로로벤조일)아미노] 말로네이트 14.5 g 을 넣고 냉각하여 10 ℃ 이하에서 소듐 에톡사이드 3 g 을 분할첨가한 다음 실온에서 1 시간동안 교반하였다. 그 온도를 유지하면서 반응혼합물에 4-(브로모메틸)-1,2-디히드로-2-퀴놀린 10 g 을 가한 후 온도를 서서히 올려 4 시간동안 환류교반하였다. 반응이 끝나면 실온으로 냉각한 후 1N 수산화나트륨 수용액 120 ml을 넣고 다시 가열하여 55 ℃ 내지 65 ℃에서 3 시간동안 교반한 다음 10 ℃ 이하로 냉각하여 진한 염산을 사용하여 pH 1 로 조정하였다. 석출된 고체를 여과한 후 메탄올과 물로써 정제하여 목적화합물 레바미피드를 백색 고체로 12.63 g 얻었다. (수율 81.1%)

발명의 효과

본 발명에 따른 제조방법상의 특징을 간략히 요약하면 다음과 같다: 첫째, 비교적 활성이 강한 4-클로로벤조일할라이드 또는 안정한 4-클로로벤조산의 활성에스테르를 먼저 디에틸 2-아미노말로네이트와 반응시켜 합성한 상기 화학식 3으로 표시되는 화합물을 상기 화학식 2로 표시되는 브로모화합물과의 반응물로 선택 사용하므로써 별도의 아민보호반응 및 탈보호반응을 생략할 수 있다는 점. 둘째, 상기 화학식 4로 표시되는 화합물을 염기성 조건에서 반응시켜 직접 레바미피드를 수득함으로써, 가수분해반응 및 탈탄산반응을 한 공정으로 수행한다는 점.

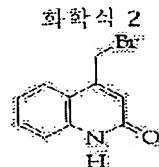
본 발명과 종래제조방법에서의 주 반응단계의 수율을 비교하면 종래의 기술[ Chem. Pharm. Bull., **33(9)**, 3775~3786 (1985)]이 전체 수율 약 30%로 매우 저조한데 반하여, 본 발명의 제조방법은 전체 수율이 약 80% 이상으로 현저하게 상승되었음을 확인할 수 있다. 따라서, 본 발명의 제조방법은 레바미피드의 대량생산에 유용하다.

(57) 청구의 범위

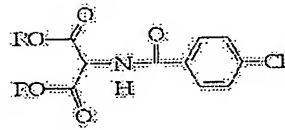
청구항 1.

다음 화학식 2로 표시되는 4-(브로모메틸)-1,2-디히드로-2-퀴놀린과 다음 화학식 3으로 표시되는 디에틸 2-[(4-클로로벤조일)아미노] 말로네이트를 반응시켜 다음 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조한 후에,

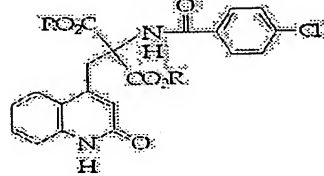
상기 화학식 4로 표시되는 화합물을 염기성 조건에서 반응시켜 제조하는 것을 특징으로 하는 다음 화학식 1로 표시되는 레바미피드의 제조방법.



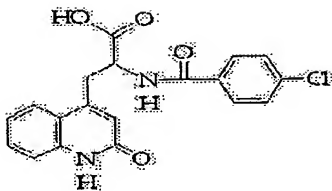
화학식 3



화학식 4



[화학식 1]

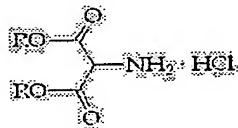


상기 화학식에서: R은 탄소수 1 내지 6의 알킬기를 나타낸다.

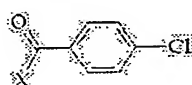
## 청구항 2.

제 1 항에 있어서, 상기 화학식 3으로 표시되는 디에틸 2-[(4-클로로벤조일)아미노]말로네이트는 다음 화학식 5로 표시되는 디에틸 2-아미노말로네이트 염산염과 다음 화학식 6으로 표시되는 4-클로로벤조일 유도체를 반응시켜 제조하여 사용하는 것을 특징으로 하는 레바미피드의 제조방법.

화학식 5



화학식 6



상기 화학식에서: R은 탄소수 1 내지 6의 알킬기를 나타내고, X는 OH 또는 할로젠원자를 나타낸다.



**청구항 3.**

제 1 항에 있어서, 상기 화학식 4로 표시되는 화합물의 분리 정제없이 곧바로 반응용액의 염기성 조건을 조절하여 제조하는 것을 특징으로 하는 레바미피드의 제조방법.

**청구항 4.**

제 1 항 또는 제 3 항에 있어서, 상기 염기성 조건 유지를 위한 염기성 화합물은 수산화나트륨, 수산화칼륨, 소듐아미드, 수소화나트륨, 소듐메톡사이드, 소듐에톡사이드를 포함한 무기계열의 염기성 화합물인 것을 특징으로 하는 레바미피드의 제조방법.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**